



Fetal Rubella Sendromu: Tanıdaki Zorluklar

H. Alper TANRIVERDİ, Hakan SADE, Aykut BARUT

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kozlu, Zonguldak, Türkiye

Fetal Rubella Syndrome: Diagnostic Challenges

Abstract

Fetal rubella syndrome is a congenital infection. The infection is spread via transplacental viral dissemination. The syndrome has a wide spectrum of clinical complications but mental retardation, congenital cataract and cardiac defects are the most characteristic ones. It is known that 75-80% of women in the reproductive ages are seropositive for rubella virus. If maternal blood shows seropositivity for Anti-rubella IgM, IgG avidity should be checked as an additive diagnostic tool. For determining fetal infection, rubella antibodies should be looked for in cordocentesis blood after 21 weeks of gestation. An infection in the first 12 weeks of gestation has a very high (90%) fetal infection risk and will be an indication for termination of pregnancy. After 12 weeks of gestation the fetal rate is still very high (35-50%) and prenatal diagnostic tests should be planned. When a fetal infection is detected the parents should be counselled for the potential risks.

Here we report a case (age, 22 years, Gravida 1, Para 0), who was diagnosed to have Anti-rubella IgG and IgM seropositivity in the 9th week of gestation. In the confirmation tests for rubella infection -which were performed in another laboratory- Anti rubella IgG and IgM were negative, and rubella IgG avidity was in normal ranges (84%). After counselling the patient, she decided to continue her pregnancy. She gave birth to a healthy newborn, who is 2 months of age. The neonatal period was uneventful.

The importance of rubella screening in pregnancy is discussed and challenges in the diagnosis and laboratory tests of rubella infection during pregnancy are presented.

Keywords: fetal rubella syndrome, avidity tests, diagnostic challenges

Özet

Fetal rubella sendromu konjenital bir enfeksiyondur. Fetal enfeksiyon virüsünün transplasental geçişiyle oluşmaktadır. Enfeksiyonun sıklığı ve şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte mental retardasyon, konjenital katarakt, kalp defektleri ile karakterizedir. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %75-85'inin seropozitif olduğu belirtilmektedir. Maternal kanda IgM seropozitifliği saptanması durumunda, maternal kanda IgG aviditesinin bakılması tanıda yardımcı incelemelerdir. Fetal enfeksiyonun tanısı için kordosentezle 21. gebelik haftasından sonra fetal kanda rubella antikorlarının taranması gereklidir. Ancak, fetal kanda negatif IgM fetal enfeksiyonu tamamen dışlamamaktadır. Gebeliğin ilk 12 haftasında enfeksiyonun fetüse bulaşma oranı (%90) ve anomali riski çok yüksektir ve gebeliği sonlandırma endikasyonu bulunmaktadır. Gebeliğin 12.-16. haftaları arasında fetusun etkilenme olasılığı %35-50 seviyesindedir ve prenatal tanı endikasyonu bulunmaktadır. Eğer fetal enfeksiyon saptanırsa riskler aileye anlatılmalı ve istekleri doğrultusunda gebeliğin sonlandırılabilceği belirtilmelidir.

Kliniğimize rutin gebelik kontrolü amacıyla gelen G:1 P:0 olan 22 yaşındaki hastanın transvajinal sonografisinde 8 hafta 4 günlük, canlı bir embryo saptandı. Rutin incelemelerinde TORCH enfeksiyon parametrelerinden rubella IgM ve rubella IgG pozitifliği saptanmıştır. Aktif rubella enfeksiyonunun doğrulanması amacıyla başka bir laboratuvaradan da rubella antikorları istendi. Başka bir laboratuvarada IgM negatif, rubella IgG pozitif ve rubella IgG aviditesinin %84 olması üzerine hasta durumu ilgili bilgilendirildi. Hastanın isteği ile gebeliğin devam edilmesine karar verildi. Gebeliğin rutin izlenmesinde herhangi bir anormallik gelişmeyen hasta sağlıklı bir bebek doğurmuştur. İki aylık olan bebekte neonatal dönemde herhangi bir problem oluşmadı.

Bu olgu sunumunda rubella taramasının gebelikteki önemi ve laboratuvar tetkiklerinde karşılaşılabilecek çelişkili sonuçlar tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: fetal rubella sendromu, avidite testi, tanıdaki zorluklar

Giriş

Rubella, üç gün kızamığı ya da üçüncü hastalık olarak da bilinen bir enfeksiyondur. Etkeni togavirüs ailesinden bir RNA virüsüdür (rubella virüs). Gebelik dışında çok az önemi olmasına karşın gebelikte akut enfeksiyon, konjenital anomalilere ve gebelik kaybına yol açması nedeniyle önem kazanmaktadır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %75-85'inin

Yazışma Adresi: Dr. H. Alper Tanrıverdi
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, 67600 Kozlu, Zonguldak, Türkiye
Tel: +90 (372) 261 01 35
Faks: +90 (372) 261 01 55
E-posta: tanriverdi@artemisonline.net

Tablo 1. Konjenital rubella sendromu olan fetus-yeni doğanlarda oluşabilecek bulgular

| | |
|-------------------|---|
| Göz | katarakt, retinopati, mikroftalmi, glokom |
| Kalp | patent duktus arteriozus, pulmoner valvüler stenoz, pulmoner arter stenozu, aort koarktasyonu, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt |
| Kulak | sıklıkla hasar görmüştür, bilateral ve ilerleyicidir |
| SSS | mental retardasyon, meningoensefalit, davranış bozuklukları, mikrosefali, kronik panensefalit |
| Karaciğer | hepatosplenomegali, hepatit |
| Kan | anemi, trombositopenik purpura |
| İmmün sistem | lenfadenopati, timik hipoplazi, hipogammaglobulinemi |
| İskelet sistemi | kemik deformiteleri |
| Akciğer | interstisyel pnömoni |
| Endokrin glandlar | <i>diabetes mellitus</i> , tiroid hastalığı, büyüme hormonu eksikliği |
| Cilt | döküntüler |
| Intrauterin | gelişme geriliği |

seropozitif olduğu belirtilmektedir. Kişiden kişiye damlacık enfeksiyonu şeklinde geçmektedir. Virüsle temas sonrası 2-3 haftalık enkübasyon sürecinden sonra hastaların cildinde kırmızı lekeler oluşmaya başlamaktadır. Bu lekeler önce yüzde görülür, daha sonra vücut ve ekstremitelere doğru yayılmakta ve üç gün içinde kaybolmaktadır. Bulaşıcılık, döküntüler başladıktan sonraki birkaç günde kaybolmaktadır. Viremi süresi genellikle döküntülerden 2-3 gün önce ve 1-2 gün sonradır (1). Ateş, eklem ağrısı, kulak ağrısı ve boyunda lenfadenopati hastalığın tipik bulgularındandır. Böylesine tipik hastalık belirtileri ancak hastaların %50-75'inde görülür. Bu nedenle hastaların kızamıkçık geçirip geçirmediikleri ancak serum immünglobulinlerinin tayini ile belirlenebilmektedir. Bu makalede fetal rubella sendromunun klinik tanındaki zorlukları, enfeksiyonun tanısı, laboratuvarların güvenilirliği ve klinik tanındaki yerinden bahsedilmektedir.

Olgu

Gebe Ş.A.'da (22 yaşında, gravida 1, parite 0) gebe polikliniğine ilk başvuru tarihinde son âdet tarihine göre 8 hafta 4 günlük gebelik saptandı. Hastanın gebeliği transvajinal sonografiye göre de 8 hafta 1 günlüktü (CRL=16 mm). Rutin antenatal tetkiklerinde anti-rubella IgM ve anti-rubella IgG pozitifliği saptandı. Kontrol amacıyla dışarda yaptırılan tetkiklerde anti-rubella IgM negatif, anti-rubella IgG pozitif ve anti-rubella IgG avidite %86 (yüksek avidite, sekonder immünite) olarak geldi. Hasta durumla ilgili bilgilendirildi ve mevcut bulgularla fetusun olumsuz etkilenme olasılığının olmadığı anlatıldı. Yapılan 22. hafta prenatal anomali taramasında da patoloji saptanmaması ve tetkiklerin negatif olarak seyretmesi nedeniyle hasta rutin izlenmeye alındı. Herhangi bir antenatal problem gelişmeyen hasta termde sağlıklı bir bebek doğurdu. Postnatal 1 yıllık takipte bebekte herhangi bir problem saptanmamıştır.

Tartışma

Kliniğimizde rubella IgM pozitifliği nedeniyle izlendiğimiz, gestasyonal haftası nedeniyle sonlandırma öngördüğümüz 12 haftalık gebeliğin kontrol incelemelerinde Ig M negatifliğinin saptanması, laboratuvar bulgularının klinik yaklaşım üzerindeki etkisini ve hastalığın tanısındaki zorlukları göz önüne getirmesi açısından faydalı olmuştur. Fetal enfeksiyonun tanısı, izlemede laboratuvar tetkiklerine bağımlı olma ve verilen kararın geri dönüşünün olmaması yaklaşımın zorluklarını oluşturmaktadır.

Gebeliğin ilk 12. haftasında enfekte anneden fetusa virüs geçişi %90 seviyesindedir ve fetal enfeksiyon olasılığı %80'dir (2). Gebeliğin 13.-14. haftalarında fetal enfeksiyon oranı %54, ikinci trimester sonunda ise %25 düzeyindedir. Gebelik haftası ilerledikçe enfeksiyona bağlı malformasyon olasılığı azalmaktadır. Gebeliğin 11. haftasından önce intrauterin enfeksiyon bulgusu taşıyan fetusların hemen hemen tamamında malformasyon saptanırken, 13-16 hafta arasında malformasyon olasılığı %35 seviyesindedir. Gebeliğin 16. haftasından sonra ise malformasyon oranı normal popülasyondan farklı değildir (2).

Rubellaya özgün IgG antikorlar döküntüler ile birlikte pozitifleşmekte ve 2-3 hafta içinde maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Spesifik IgM antikorları ise enfeksiyonun klinik semptomlarının başlamasından 7 gün sonra maksimum seviyeye ulaşmakta ve 6-8 hafta pozitif olarak kalmaktadır. Bu nedenle IgM negatifliği her zaman akut enfeksiyon tanısını dışlamamaktadır (3). ELİSA IgG ve IgM tanıda sık olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle IgM için romatoid faktör varlığında yanlış pozitiflik, yüksek IgG varlığında ise yanlış negatiflik söz konusudur (4). "Immune capture", IgM'nin saptanması için oldukça duyarlı test olmasına karşın IgM bu testte bir yıl kadar uzun bir süre pozitif kalabilmektedir (5).



Gebelikte döküntülü hastalık geçiren hasta vakit geçirmeden rubella açısından değerlendirilmelidir. Serokonversiyon varlığında, IgG titresinde 2-3 hafta ara ile yapılan ölçümlerde 4 kat artış veya spesifik IgM pozitifliği ile akut enfeksiyon tanısı konulabilmektedir. Rubella enfeksiyonu geçiren biri ile karşılaşmada ise hemen IgG bakılmalı, pozitif ise bir sorun olmayacağı konusunda hastaya bilgi verilmelidir. IgG ve IgM negatif ise 4 hafta süre ile haftalık serolojik testler tekrarlanmalıdır. Temastan sonra 6-8 haftadan uzun süre geçmiş ise ve IgG pozitif, IgM negatif ise akut enfeksiyon açısından yorum yapmak çok zordur. Rubella enfeksiyonunda avidite değerinde "cut-off" değeri %30 olarak alınmaktadır. Buna göre %30 ve altı değerler düşük, %31-50 orta, %51 ve üzeri değerler yüksek avidite olarak belirtilmiştir. Yüksek avidite değerleri reenfeksiyon ya da geçirilmiş rubella enfeksiyonunu gösterir. Düşük avidite değeri yeni geçirilmiş primer rubella enfeksiyonunu göstermektedir. Avidite indeksi serumdaki IgG ELİSA absorbanının standart serum IgG ELİSA absorbanı değerine oranı olarak hesaplanmaktadır (6).

Fetal enfeksiyon için prenatal tanı amniotik sıvıda, fetal kanda, korion villuslarında viral antijenik yapıların veya PCR ile virüs RNA'sının saptanması ile veya fetal kanda spesifik IgM tayini ile yapılmaktadır. Prenatal tanı amniotik sıvıda PCR ile virüs RNA'sının araştırılması en uygun yöntem olarak görülmesine karşın, fetusun enfekte olup olmadığını her zaman gösterememektedir (5). Fetal kanda IgM, gebeliğin 21.-22. haftasından sonra bakılmalıdır. Ancak, negatif IgM değeri ile fetal enfeksiyon tanısı tam olarak dışlanamayacağı gibi, pozitif değerde fetal enfeksiyon varlığına karşın hasarın derecesi hakkında değerlendirme yapılamamaktadır.

Şüpheli temas öyküsü varlığında gebenin aşılansız olup olmadığına bakılmaksızın serolojik testler yapılmalıdır. Tek başına yüksek IgG veya temastan sonra 10 günden uzun süre geçtiği halde IgM negatif olan olgularda sorun beklenmemelidir. Gebeliğin ilk trimesterinde fetusa bulaşma oranı (% 90) ve anomali riski çok yüksektir ve gebeliğin sonlandırılması endikasyonu vardır. Gebeliğin 12-16 haftaları arasında fetusta etkilenme olasılığı % 35-50 seviyesindedir ve prenatal tanı endikasyonu mevcuttur (2). Eğer fetal enfeksiyon saptanırsa riskler aileye anlatılmalı ve istekleri doğrultusunda gebeliğin sonlandırılabilceği belirtilmelidir.

Reproduktif dönemdeki tüm kadınların ve gebelerin rubella immünitesi yönünden taranması önerilmektedir. Gebelikten önce seronegatiflik saptanan kadınlarda aşılama (kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşısı [measles/mumps/rubella: MMR]) önerilmelidir. Eğer gebelerde tarama yapılacaksa gebeliğin ilk üç ayında yapılmalı ve seronegatif gebeler doğumdan sonra aşılmalıdır. Rubella aşısı canlı atenüe aşı olması nedeni ile gebelikte uygulanmamakta ve aşıdan sonra üç ay süre ile gebe kalınmaması önerilmektedir. Üç aylık süreçte oluşacak gebeliğe ait fetal malformasyon riskinin nor-

mal popülasyondan farklı olmadığı belirtilmektedir. Enfeksiyonla karşılaşma durumunda immünoglobulin önerilmemektedir (7).

Çok ender olarak immün gebede reenfeksiyon tanımlanmıştır. Ancak reenfeksiyonda genel olarak fetusun etkilenmeyeceği kabul edilmekle birlikte konjenital rubella enfeksiyonu olan olgularda bildirilmektedir. Enfeksiyonun klinik seyri üzerinde gebeliğin etkisi yoktur (8).

Virüsün anneden fetusa geçişi transplasental yol ile olur. Konjenital rubella enfeksiyonunda tüm sistemlere ait malformasyonlar gözlemlenmesine karşın klasik bulgular katarakt, kardiyak malformasyonlar (patent duktus arteriozus, pulmoner stenoz, VSD) ve sağırliktır. Konjenital rubella sendromu adı verilen ve ilk kez bir Göz Hastalıkları uzmanı olan Gregg (1941) tarafından tarif edilen bu embriyopati için klinik bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Günümüzde incelemelerin klinik yaklaşımı doğrudan yönlendiriyor olması göz önüne alındığında, testleri yapan laboratuvarların da güvenilirliğinin denetlenmesi gerekmektedir. Gebeliğin seyri açısından bu tür enfeksiyon hastalıklarına yaklaşımda verilecek kararların geri dönüşünün olmaması, laboratuvarların da tam anlamıyla yeterli ve güvenilir olmasını zorunlu kılmaktadır. Kullanılan laboratuvarın güvenilirlik kontrolü yapılmalı, gereğinde güvenilirliği kanıtlanmış başka laboratuvarlardan da yardım alınmalıdır. Durum laboratuvarlara güvensizlik olarak değil, geriye dönüşü olmayan bir kararın verilmesindeki titizlik olarak algılanmalıdır. Hastaların gebeliklerinin sonlandırılması ile ilgili yaşayacakları psikososyal travmanın en aza indirilmesi açısından bu durum büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Gibbs RS, Sweet RL. Maternal and Fetal Infectious Disorders. In: Creasy RK, Resnik Reditors. Maternal Fetal Medicine, 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders, 1994;639-704.
2. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982;2(8302):781-4.
3. Herman KL. Available rubella serologic tests. Rev Infect Dis 1985;7:109.
4. H. I. Janet Thomas, Emma Barnett, Loise M. Hesketh, Angela Wynne Peter Morgan-Capner. Simultaneous IgM reactivity by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B 19 and rubella infection. Journal of Clinical Virology 14(1999)107-118.
5. Hwa HL, Shyu MK, Lee CN, Wu CC, Kao CL, Hsieh FJ. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection from maternal rubella in Taiwan. Obstet Gynecol 1994;84(3):415-9.
6. Y. Aboudy, B. Barnea, L. Yosef, T. Frank and E. Mendelson. Clinical rubella Reenfection During Pregnancy in a Previously Vaccinated Woman. The British Infection Society 2000;187-189.
7. Centers for Disease Control. Rubella prevention: recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP). MMWR 1990;39:1-18.
8. Best JM, Banatvala JE, Morgan CP, Miller E. Fetal infection after maternal infection with rubella. Br Med J 1989;299:1353-6.